

PCT

世界知识产权组织  
国际局



按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

3

(51) 国际专利分类号 5: <b>A61K 35/56</b>		<b>A1</b>	(11) 国际公布号: <b>WO94/23731</b>
			(43) 国际公布日: 1994年10月27日 (27.10.94)
(21) 国际申请号: <b>PCT/CN94/00026</b>		汇宾大厦 A0601, 邮政编码: 100101, Beijing (CN)。	
(22) 国际申请日: 1994年04月15日 (15.04.94)		(81) 指定国: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, UA, US, UZ, VN, 欧洲专利 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI专利 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG)	
(30) 优先权: 93103750.6 1993年04月17日 (17.04.93) CN		本国际公布: 包括国际检索报告。	
(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 北京泰亨生物医学技术开发公司 (BEIJING TAIHENG BIOMEDICAL TECHNOLOGY DEVELOPMENT CORPORATION)(CN/CN); 中国北京市丰台区文体路乙24号101室, 邮政编码: 100071, Beijing (CN)。			
(71)(72) 申请人及发明人: 毕杰梁 (BI, Jieliang)(CN/CN); 中国北京市海淀区中关村31楼301室, 邮政编码: 100080, Beijing (CN)。			
(74) 代理人: 柳沈知识产权律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市朝阳区北辰东路8号			

(54) Title: **AN EXTRACT OF FRESHWATER MUSSEL, METHODS OF THE EXTRACTION AND USES THEREOF**

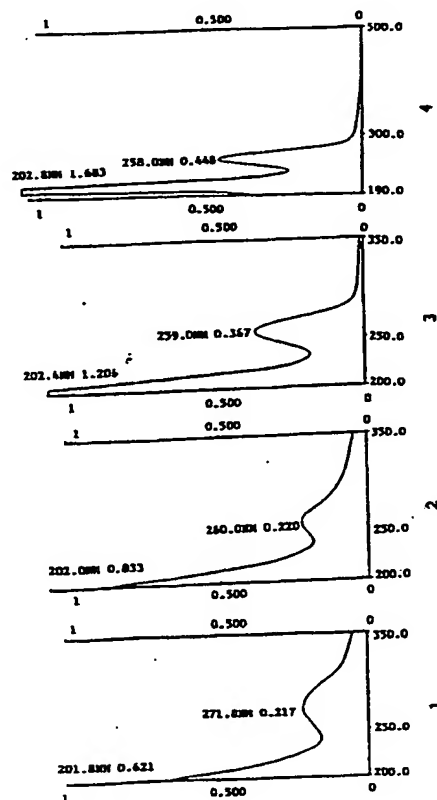
(54) 发明名称: 蚌类提取物及其制备方法和应用

# (57) Abstract

The present invention relates to an extract of freshwater mussel which is useful as analgesics and/or medicines for inhibition of tumor, especially treatment of cancer, and to methods of the extraction thereof.

## (57) 摘要

本发明涉及一种蚌类提取物及其制备方法。该蚌类提取物可用作镇痛剂和/或抑制肿瘤,特别是治疗癌症的药物。



以下 内 容 仅 供 参 考

在按照PCT所公布的国际申请小册子首页上所采用的PCT成员国国家代码如下:

AM 亚美尼亚	CN 中国	JP 日本	MD 莫尔多瓦	SI 斯洛文尼亚
AT 奥地利	CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	MG 马达加斯加	SK 斯洛伐克
AU 澳大利亚	DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	ML 马里	SN 塞内加尔
BB 巴巴多斯	DK 丹麦	KP 朝鲜民主主义人民共和国	MN 蒙古	TD 乍得
BE 比利时	EE 爱沙尼亚		MR 毛里塔尼亚	TG 多哥
BF 布基纳法索	ES 西班牙		MW 马拉维	TJ 塔吉克斯坦
BG 保加利亚	FI 芬兰		NE 尼日尔	TT 特立尼达和多巴哥
BJ 贝宁	FR 法国	KR 韩国	NL 荷兰	UA 乌克兰
BR 巴西	GA 加蓬	KZ 哈萨克斯坦	NO 挪威	US 美国
BY 白俄罗斯	GB 英国	LI 列支敦士登	NZ 新西兰	UZ 乌兹别克斯坦
CA 加拿大	GE 格鲁吉亚	LK 斯里兰卡	PL 波兰	
CF 中非共和国	GN 几内亚	LR 利比里亚	PT 葡萄牙	VN 越南
CG 刚果	GR 希腊	LT 立陶宛	RO 罗马尼亚	
CH 瑞士	HU 匈牙利	LU 卢森堡	RU 俄罗斯联邦	
CI 科特迪瓦	IE 爱尔兰	LV 拉脱维亚	SD 苏丹	
CM 喀麦隆	IT 意大利	MC 摩纳哥	SE 瑞典	

## 蚌类提取物及其制备方法和应用

### 5      技术领域

本发明涉及一种蚌类提取物及其制备方法和在医学上的应用，以及含有该蚌类提取物的药用组合物及其制备方法。

### 10      背景技术

长期以来，对癌症引起的剧烈疼痛，一直是采用止痛药来止痛。常见的强效止痛药有：例如，杜冷丁和吗啡等。但由于这类药的成瘾性等副作用，促使人们另辟途径，寻找强效止痛、长效、无成瘾性等副作用的止痛药。

15      本申请人经过长期和细致的研究，发现了一种强效的止痛药，既可使病人，特别是中、晚期癌症病人解除疼痛，而且没有毒副作用，并未发现有成瘾性。本申请人还发现这类镇痛药不仅具有解除疼痛的作用，而且还具有抑制肿瘤的作用。

本发明的目的是提供一种蚌类提取物，具有解除患者疼痛的作用，尤其是解除由癌症引起的疼痛的作用。

20      本发明的另一目的是提供制备该蚌类提取物的方法。

本发明的又一目的是提供含有该蚌类提取物的药物组合物，用于解除疼痛。

本发明的还一目的是提供一种蚌类提取物，具有抑制肿瘤的作用。

本发明的其它目的可以从对发明的描述中发现。

25

### 发明的公开

本发明的蚌类提取物，提取于蚌肉，在常温常压下为固态，呈淡黄色、黄色或浅棕色，可微溶于水或低浓度乙醇中，但难溶于乙醚、丙酮、氯仿、苯、醋酸乙酯或正丁醇等有机溶剂中，紫外吸收谱图在250nm -

30      278nm之间有特征吸收。

根据本发明，一种制备该蚌类提取物的方法，包括以下步骤：

—粉碎蚌肉，

—用酸和乙醇处理该粉碎的蚌肉，

—分离该酸和乙醇处理物，取得清液，

35      —浓缩该清液，得蚌类提取物。

- 2 -

该制备方法中，蚌肉可以是取自各种淡水蚌类的蚌肉，优选的蚌类是背角无齿蚌(*Anodonta woodiana* Lea)、褶皱冠蚌(*Cristaria plicata* Lea)、三角帆蚌(*Hyriopsis cumingii* Lea)或它们的混合物，包括两种蚌或三种蚌的混合物。根据蚌类的不同来源，需要的时候，在粉碎蚌肉前将蚌肉用水洗净，去除污泥或杂质。蚌肉的粉碎可采用常用的设备来粉碎，例如用绞肉机或粉碎机等来粉碎。为了使蚌肉颗粒达到所要的细度，也可再用如胶体磨来粉碎，也可直接用胶体磨粉碎。粉碎后蚌肉颗粒的粒度小，有利于提高蚌类提取物的出率，粉碎后蚌肉的平均粒度较好的为小于1mm。

酸、醇处理步骤中，所用的酸可以是直链或支链的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>脂肪酸，较好的为直链或支链的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>脂肪酸，例如，醋酸和柠檬酸，或是盐酸。也可采用两种或两种以上的酸的混合物处理。混合酸中，各种酸之间的比例可以是任意的。酸、醇处理时，pH值控制在约2-5.5。酸、醇处理通常在室温下进行，加酸、醇后或同时进行搅拌，在该混合物均匀混合后，搅拌即可停止。酸、醇处理的时间一般1-24小时，优选5-12小时，但也可在加入足够量酸后，随即进行下一步骤。

在酸、醇处理步骤中，加入的乙醇要适量。可与酸同时加入，亦可在酸加入之后，再加入乙醇。加入乙醇后，在该酸处理物中，乙醇的浓度为40-75%。

酸、醇处理后得到的酸处理物要进行分离以得到清液。分离有多种方法，常见的例子有：离心分离、过滤、抽滤或压滤等等。分离后取得的清液可以采用多种方法来浓缩，例如采用超滤、反渗透或真空度浓缩等方法进行浓缩。

根据本发明，该分离取得的清液，可用碱进行处理，来代替该浓缩步骤。例如用NaOH或KOH作处理。该碱处理时，混合物的pH值维持在8-13。碱处理的时间通常控制在24小时以内。也可另外再加乙醇。乙醇可与碱同时加入也可加碱之后加入。在碱处理物中，乙醇浓度可维持在75%-90%。碱处理后，分离出沉淀物为蚌类提取物。分离方法同上文所述。

根据本发明，由该浓缩步骤得到蚌类提取物或由该碱处理步骤得到的蚌类提取物，可再进行脱水干燥。常用的脱水干燥方法有，例如，试剂脱水如乙醚、丙酮等等，冷冻干燥脱水，喷雾干燥等等。对于用碱处理得到的蚌类提取物，除试剂脱水外，在脱水干燥步骤前，可先加入酸，来调整该蚌类提取物的pH值，通常pH值为4-7，所用的酸同上文所述。

- 3 -

按本发明的方法制备的蚌类提取物，可再经上述酸处理和其后续的步骤，用于纯化蚌类提取物。这种过程可多次进行，所用酸可以相同，也可以不同。

制备本发明的蚌类提取物另一种方法，包括下列步骤：

—粉碎蚌肉，

—在酸水存在下加热处理该粉碎的蚌肉，

—分离该加热处理物，取得清液，

—浓缩该清液，得到蚌类提取物。

粉碎后蚌肉颗粒的大小及所采用的粉碎方法，与前述方法中的一样。该加热处理步骤中，加入的水应适量。加入的酸应使得该处理物的pH值为2.0~6.0。所用的酸在上文中已有介绍。加热的温度一般维持在48℃-88℃，加热时间为0.5-4.5小时。

浓缩得到的蚌类提取物也可进一步脱水干燥。分离、浓缩和脱水干燥的方法与前述方法一样。用该加热处理方法制备的蚌类提取物，也可重复进行，以纯化蚌类提取物。

#### 附图说明

图1 为本发明的蚌类提取物的紫外-可见光吸收图谱。

本发明的蚌类提取物的鉴别方法

取本发明的蚌类提取物样品1克，加水至50毫升，过滤，取滤液做如下鉴别(1、2、3和4)。

1. 取滤液2ml置于试管中，加5%  $\alpha$ -萘酚乙醇液3-4滴，摇匀，沿管壁缓缓加入浓硫酸1ml，在两液交界处有紫色环。

2. 取滤液适量，加等体积的3,5-二羟基甲苯溶液，混匀，在水浴中加热10分钟，即显绿色。

3. 取滤液2毫升注入试管中，滴加三氯化铁-铁氰化钾溶液，立即显示兰色。

4. 取滤液2毫升注入试管中，加氢氧化钡溶液，呈现淡黄色絮雾状沉淀。

5. 向锥形瓶中加入本发明的蚌类提取物样品1g，加入10%硫酸溶液15ml，在瓶口插玻璃小漏斗，然后在沸水浴中加热水解约半小时，过滤，取滤液进行下列实验：

(1) 向试管中加入0.1N  $\text{AgNO}_3$ 溶液1ml，再逐渐滴加1N氨水至沉淀消失，然后加入上述滤液1ml，放置片刻，本发明的样品有白色沉淀产生，

- 4 -

见光变为红棕色。

5 (2)向试管中加入滤液2ml, 加入5滴浓硝酸和1ml钼酸铵溶液后, 在沸水浴中加热, 该样品产生黄色沉淀。

(3)向试管中加入滤液1ml, 加入等体积的3,5-二羟基甲苯溶液, 在沸水中加热10分钟, 该样品显绿色。

#### 6. 紫外—可见光吸收特征:

10 取本发明的蚌类提取物样品适量, 用生理盐水溶解, 照分光光度法(中国药典1990年版二部附录24页)测定, 其紫外吸收光谱见附图1。

由结果可见, 四批蚌类提取物样品分别在258nm、259nm、260nm、和271nm处显示最大吸收。根据蚌类的大小、产地、种类不同, 其紫外吸收光谱范围在250nm-278nm之间有特征吸收。

本发明还包括按本发明的任意一种方法制备的蚌类提取物。

15 本发明的蚌类提取物在医学上可用作治疗各种疼痛的镇痛剂, 例如病人手术后的疼痛、类风湿病引起的疼痛、牙疼、外伤造成的疼痛、烫伤引起的疼痛, 尤其是中、晚期癌症引起的疼痛等等。本发明的蚌类提取物的止痛作用比目前常用止痛药物持续时间长、与此同时还能够缓解晚期癌症病人的临床症状、延长病人的生命、改善类风湿患者的关节体位等。在临床应用中, 没有发现本发明的蚌类提取物有成瘾性作用。

20 本发明的蚌类提取物也具有抑瘤作用, 用于治疗各种肿瘤, 包括中、晚期癌症, 或与其它药物配合, 辅助治疗肿瘤, 特别是恶性肿瘤。

本发明的蚌类提取物亦可同时作镇痛剂和抑瘤剂, 在解除患者疼痛的同时, 抑制患者的肿瘤。

25

### 急性毒性试验

#### 一、试验材料

1. 动物: wistar大鼠, 体重240-250g雌雄各半, 中国医学科学院动物室提供。

30 2. 样品: 用本发明的蚌类提取物制备的栓剂, 0.15g/枚。

#### 二、试验方法与结果

取上述大鼠20只, 按体重随机分为2组, 即给药组及空白对照组, 每组10只, 雌雄各半, 给药组每只大鼠直肠给样品1.2g/kg, 与其粘膜接触四小时以上, 空白对照组给赋形剂一枚, 观察大鼠饮食, 四肢活动,

35 排泄, 体重等全身变化, 连续7天, 结果见下表1:

- 5 -

表1: 蚌类提取物急性毒性试验结果

组 别	动物数	给药途径	给药剂量 g/kg	给药时间 (天)	给药后大鼠情况				
					体 重	饮 食	四肢活动	排 泄	死 亡
给药组	10	直肠	1.2	7	↑	—	—	—	0
对照组	10	直肠	1 枚	7	↑	—	—	—	0

注“↑”为增加 “—” 正常

结论: 大鼠以 1.2g/kg经直肠给样品, 未见毒性反应。

#### 直肠刺激试验

#### 一、试验材料

1. 动物: wistar大鼠, 体重250-280g, 雌雄各半, 由中国医学科学院动物室提供。
2. 样品: 用本发明的蚌类提取物制备的栓剂(0.15g/枚)。

#### 二、试验方法与结果

取上述健康大鼠20只, 按体重随机分为2组, 即给药组及空白对照组, 每组10只, 雌雄各半, 给药组每只大鼠自直肠给样品1枚, 与其粘膜接触4小时以上, 空白对照组给等量水, 每日一次, 连续七天, 于末次给药后24小时将大鼠处死, 取出直肠组织肉眼观察直肠粘膜有无充血, 红肿等现象, 结果见下表2。

- 6 -

表2: 直肠刺激试验结果

组 别	动物 数	给药 途径	给 药 剂 量 枚/ 只	给 药 时 间 (天)	解剖后直肠粘膜	
					充 血	红 肿
给药组	10	直肠	1	7	—	—
对照组	10	直肠	1	7	—	—

注: “—” 为阴性反应

### 3. 结论:

由上表可见连续七天, 自大鼠直肠给本发明的栓剂1枚/只, 未见直肠粘膜有充血, 红肿等刺激现象。

## 镇痛作用研究

### 一、实验目的

观察用本发明的蚌类提取物制备的栓剂, 对化学刺激及电刺激小鼠引起疼痛的影响, 并观察其作用的起效和时效时间。

### 二、实验材料及动物

#### 1. 药物:

本发明的蚌类提取物先用2Mol醋酸溶解且调PH为6.5~7.0, 加生理盐水适量。

消炎痛: 南通第二制药厂产品, 批号: 860321, 用2%水溶性淀粉浆配成混悬液。

#### 2. 动物:

昆明种小鼠, 雌雄兼用, 体重 $20 \pm 2g$ , 由北京医科大学动物部提供。

#### 3. 仪器:

日本产 NEN-7103 型电刺激器及 SS-102J 隔离器。

### 三、实验方法和结果



## 1. 对醋酸引起的小鼠扭体反应的影响

5 取小鼠60只, 禁食12h后, 按体重、性别随机分成6组, 按表3 剂量  
 直肠给药, 给药体积为0.05ml/只, 35min后腹腔注射0.6%醋酸0.20ml/  
 只, 观察记录给醋酸后15min内小鼠产生扭体反应(腹部内凹、躯干与后  
 肢伸张、臀部高起) 的次数。

表3: 本发明的栓剂直肠给药对醋酸致小鼠扭体反应的影响

10	组 别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	扭体次数 (n)	抑制率 (%)
	对 照	N.S	12	39.3±14.4	
15	消炎痛	7.5	12	2.7±4.1	93.1
	本发明的栓剂	140.0	12	17.8±12.2*	54.7
	本发明的栓剂	198.0	12	15.1±7.2*	61.6
	本发明的栓剂	280.0	12	2.3±3.6*	94.1

20 \*同对照组比较  $P < 0.01$

结果显示, 本发明的栓剂可显著减少醋酸引起的小鼠扭体次数, 直  
 肠给药140.0mg/kg (以人一次直肠给药1.0g/60kg, 按(徐叔云等, 《药  
 理实验方法学》, 第二版, 178-180 人民卫生出版社, 1991.11)折算的  
 25 剂量) 的抑制率为54.7%, 并且抑制率与剂量成正相关。提示本发明的  
 栓剂可抑制小鼠由化学刺激所引起的疼痛, 具镇痛作用。

## 2. 对电刺激小鼠尾部所致疼痛的影响

取小鼠50只, 禁食12h后, 按体重、性别随机分成5组, 用脉宽10ms,  
 频率为1HZ的方波刺激小鼠尾根部, 以引起小鼠嘶叫的电流强度为疼痛  
 30 阈值, 然后直肠给药, 给药体积为0.05ml/只, 给药剂量见表2., 于给药后  
 20、40、60、90及120min测定疼痛作用, 并计算给药组镇痛的百分比,  
 给药后阈值 - 给药前阈值

$$\left[ \frac{\text{给药后阈值} - \text{给药前阈值}}{\text{给药前阈值}} \times 100 \right] \%$$

给药前阈值

35 结果显示, 本发明的栓剂小鼠直肠给药可剂量依赖性地增高疼痛阈

值(见表4); 起效时间与剂量成负相关, 药效持续时间与剂量成正相关; 药效峰时约在给药后60分钟(见表5), 未发现成瘾性。

5

### 口服本发明的蚌类提取物对化学方法引起小鼠疼痛的镇痛作用

#### 一、实验材料:

##### 1. 药物:

10

本发明的蚌类提取物, 先用2N醋酸溶解且调PH值6.5~7.0; 加生理盐水适量, 配成溶液。

消炎痛: 石家庄制药厂, 批号: 901021, 用2%淀粉浆配成混悬液。

##### 2. 动物:

昆明种小鼠, 雌雄兼用, 体重 $20 \pm 2g$ , 由北京医科大学动物部提供。

15

#### 二、实验方法和结果

取小鼠50只, 按体重、性别随机分成5组: 对照组(P.O. N.S. 0.2ml/10g体重); 阳性药组(P.O. 消炎痛30mg/kg); 三个本发明的溶液组(P.O. 1g/kg、2g/kg、4g/kg) 90 min后腹腔注射0.6%醋酸0.20ml/只, 观察记录给醋酸后15 min内小鼠产生扭体反应(腹部内凹、躯干与后肢伸张、臀部高起)的次数。

20

表6: 本发明溶液口服给药对醋酸致小鼠扭体反应的影响

组 别	剂 量 (g/kg)	动物数 (只)	扭体次数 (n)	抑制率 (%)
对 照	N.S.	10	$44.1 \pm 12.8$	
消炎痛	0.03	10	$2.8 \pm 4.8^*$	93.7
30 本发明的溶液	1.0	10	$24.8 \pm 12.2^*$	43.8
本发明的溶液	2.0	10	$17.5 \pm 7.1^*$	60.3
35 本发明的溶液	4.0	10	$4.3 \pm 4.6^*$	89.2

\* 同对照组比较 \*  $P < 0.01$

-9-

表4: 本发明的栓剂直肠给药对电刺激小鼠尾部疼痛阈值的影响

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	不同时间(min)的疼痛阈值(mA, $\bar{X} \pm SD$ )					
			给药前	20	40	60	80	120
对照	N.S	10	0.24 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.08	0.28 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.13	0.26 $\pm$ 0.13	0.25 $\pm$ 0.11
消炎痛	7.5	10	0.22 $\pm$ 0.08	0.32 $\pm$ 0.06*	0.41 $\pm$ 0.12*	0.44 $\pm$ 0.15*	0.41 $\pm$ 0.13*	0.38 $\pm$ 0.13*
本发明的栓剂	140.0	10	0.22 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.04	0.33 $\pm$ 0.06	0.34 $\pm$ 0.08	0.30 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.08
本发明的栓剂	198.0	10	0.25 $\pm$ 0.07	0.32 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.12	0.36 $\pm$ 0.10	0.38 $\pm$ 0.09*	0.33 $\pm$ 0.09
本发明的栓剂	280.0	10	0.23 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.11	0.41 $\pm$ 0.11*	0.44 $\pm$ 0.10**	0.41 $\pm$ 0.13*	0.45 $\pm$ 0.22*

t检验, 同对照组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表5: 本发明的栓剂直肠给药后不同时间电刺激小鼠尾部疼痛阈值上升百分率

组别	动物数 (n)	剂量 (mg/kg)	阈值上升百分率( $\bar{X} \pm SD$ )				
			20'	40'	60'	80'	120'
对照	10	N.S	-0.42±18.1	7.76±27.5	7.19±35.8	-4.14±37.4	0.0240±32.5
消炎痛	10	7.5	37.4±18.4*	71.4±39.4*	86.3±45.9*	72.5±59.1*	69.6±62.3*
本发明的栓剂	10	140.0	21.5±18.4*	32.0±12.5*	43.1±25.6*	40.5±36.5*	34.5±31.8*
本发明的栓剂	10	198.0	32.4±10.8*	34.3±8.7*	52.8±16.2*	66.6±33.1*	39.4±31.9*
本发明的栓剂	10	280.0	42.5±31.4*	90.9±43.1*	107.7±53.0*	99.2±71.3*	101.7±81.7*

\* t检验, 同对照比较,  $P < 0.01$

- 11 -

结果 (见表6) 表明, 本发明的溶液可显著减少醋酸引起的小鼠扭体次数, 抑制作用与剂量成正相关。提示本发明的蚌类提取物可抑制小鼠由化学刺激所引起的疼痛, 具镇痛作用。

### 蚌类提取物对小鼠艾氏癌腹水型肿瘤的抑制率

实验动物: 昆明种小鼠, 雌性, 18—21克。

肿瘤模型: 艾氏癌腹水型 (EAC)。

药物是按本发明的方法从褶纹冠蚌中制备的蚌类提取物, 用生理盐水溶解, 调PH值为6.5, 除菌过滤。

实验方法:

A. 接种: 取接种一周的乳白色腹水, 按1:2加入生理盐水, 于腋窝皮下接种0.2ml。

B. 分组: 接种后次日将动物随机分成四组, 其中三组分别按每天每公斤1, 1.5, 2克给药, 相应编号分别为2, 3, 4, 一组阴性对照给予相应的生理盐水。

C. 给药途径: 口服。每天一次, 给药六天。

D. 效果评价: 停药24小时后处死动物, 称体重, 剥离瘤块称重。

C - T

肿瘤抑制率 =  $\frac{C - T}{C} \times 100$

C

式中T 为给药组平均瘤重; C 为对照组平均瘤重。

表7: 本发明溶液口服给药对小鼠艾氏癌腹水型肿瘤的抑制率

动物组号	动物数		死亡率 (%)	动物体重		平均瘤重 (克)	抑瘤率 (%)	P 值
	始	末		始 (克)	末 (克)			
1	15	15	0	19.2	21.6	1.12	0	
2	15	15	0	19.0	21.1	0.77	31.6	< 0.05
3	15	15	0	19.5	21.9	0.53	52.5	< 0.01
4	15	15	0	19.1	22.0	0.58	48.4	< 0.01

结果(见表7)表明: 本发明的提取物对艾氏癌腹水型(EAC)的抑瘤率, 可达31.6%~52.5%。

5

根据本发明的药物组合物, 包含有效量的本发明的蚌类提取物和可药用的载体和/或助剂。所用的载体和/或助剂, 均为常用的载体和/或助剂。

10

本发明的药物组合物的给药方式可以是: 口服、注射、局部给药、或腔道给药。口服给药时, 成人每次0.5~2g, 每日二到四次。注射给药时; 成人每次100~300mg, 每日二到四次。腔道给药时, 成人每次0.1~1.5g, 每日二到四次。局部给药为适量。

15

本发明的药物组合物可以做成各种剂型, 例如, 片剂、肠溶糖衣片剂、胶囊如胃溶胶囊、肠溶胶囊、栓剂、口服液、微囊、膏剂、水剂、粉针剂或针剂等等。

根据本发明, 一种治疗肿瘤或癌和镇痛的方法, 包括对病人给用有效量的本发明的蚌类提取物。

20

本发明的蚌类提取物还可以同其它药物或提取物配伍, 诸如和紫草、田七、水解珍珠粉、虫草液、青黛、远志、酸枣仁、香菇提取物、甘油灰树花提取物等, 制成涂剂、胶囊、水煎液、口服液等各种剂型, 不仅仍然可以达到上述应用目的, 还可增加适应症, 用于治疗烫伤、防止感染, 用于心血管系统疾病、腹痛、失眠等的治疗, 以及用于提高人体机体免疫力、增强体质和人体功能等。

25

### 临床试验例1

#### 一、试验药品:

用本发明的蚌类提取物制备的栓剂, 1g/粒。

#### 二、用药量: 1粒/次 2次/日

30

均连用三天, 塞肛内5cm以上。

#### 三、病例选择: 中、重度疼痛的癌症病人。

#### 四、疼痛分级方法: 按VAS、VRS分级法分级。

疼痛缓解标准: 分为有效、显效、无效。

#### 五、一般情况:

35

至1994年2月为止, 共观察病例10例, 可用病例10例。其中男性7例,

- 13 -

女性3例，年龄在25-76岁之间。诊断：肺癌6例，食道癌、胰腺癌、恶性淋巴瘤、垂体瘤各1例。

#### 5 六、止痛效果观察：

疼痛级别	例数	显效	有效	无效	有效率
轻度					
中度	2	2			
重度	8	1	6	1	
合计	10	3	6	1	90%

以上病例大多于用药后1-2小时内起效，疼痛缓解时间8-24小时不等。

#### 20 七、典型病例：

病人A：男，59岁，右肺癌、腹膜后淋巴结转移、右肾上腺转移，病理为腺癌，病人主述有上腹部和腰部疼痛，影响睡眠，曾用双氢M<sub>2</sub>治疗，每天4-6片，后改用本发明的栓剂1枚肛用，每日二次，病人疼痛完全消失，临床评价完全缓解，病人连续用3天后停药，病人要求继续肛用止痛。

八、本发明的栓剂通过以上的临床应用观察，未发现毒副作用，对于肿瘤引起的疼痛是有效的，有效率达90%。

#### 临床试验例2

30

从1993年11月至1994年元月用由本发明的蚌类提取物制备的栓剂治疗各种癌症并发或/及伴发的疼痛20例(43例次)，观察情况如下：

##### (一)、临床一般资料

1. 性别与年龄：男13例，女7例，年龄最小者30岁，最大为76岁，中位年龄54.2岁。

35

## 2. 病例选择:

5 (1) 各种癌症均经组织学或/及细胞学证实, 其并发症如骨转移均经 X 线拍片、ECT或CT证实。

(2) 近四周内未用过放疗或未更改过化疗方案者。

20 例癌症病人其病理类型及引起疼痛的并发症或/ 及伴发症如下:

A. 肺癌8例 (腺癌5例, 小细胞肺癌3例) 由骨转移引起疼痛5例, 伴胸痛2例, 伴发泌尿系结石1例。右胸膜恶性间叶瘤1例。

10 B. 消化道肿瘤4例 (胃癌3例, 结肠癌1例), 均因肝转移而发生疼痛。原发性肝癌2例; 1例肝区痛, 1例骨转移引起疼痛。

C. 乳腺癌4例, 伴有肩关节周围炎及骶椎隐性裂引起疼痛各一例, 胸壁转移及左髌骨转移引起疼痛各一例。

15 D. 前列腺癌术后多发骨转移引起疼痛1例。

(二)、治疗及观察方法

## 1. 本发明的栓剂:

(1) 用法: 每次1粒 (含药1克/粒) 塞肛至5厘米以上。

(2) 用量: 每日二次, 每次一克。

20 疗程为一至三天, 于用药后半小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时及7小时, 分别对疼痛加以评定。

2. 所有病例均作症状记录及生化监测对比, 症状包括疼痛、活动能力、恶心呕吐, 食欲及排便情况等; 血生化包括血常规、血小板、血钾、钠、氯、钙、磷、转氨酶、尿素氮肌肝、血蛋白、球蛋白、硷性磷酸酶及转肽酶等。

25 (三)、治疗观察结果:

1. 临床指标分级标准, 根据划线法 (VAS) 及主诉疼痛分级法 (VRS) 标准; 0为无痛; 1-3为轻度疼痛: 患者可耐受, 并能正常生活及睡眠, 4-7为中度疼痛: 患者疼痛影响睡眠要求服用止痛剂, 8以上为重度疼痛: 患者剧痛, 严重干扰睡眠, 须用麻醉止痛剂治疗。本试验中度疼痛者10  
30 例, 轻度及重度疼痛者各5例。

## 2. 疗效评定标准:

完全缓解: 病人完全无痛

明显缓解: 疼痛较给药前明显减轻, 睡眠基本不受干扰能正常生活

轻度缓解: 疼痛较给药前减轻, 但仍有明显疼痛, 睡眠仍受干扰

35 无 效: 疼痛与治疗前无变化



## 3. 疗效:

(1) 止痛: 20例中完全缓解者5例, 明显缓解者12例, 轻度缓解者2例, 总有效率95.0%

(2) 起效时间: 20例均在用药后半小时见效

(3) 止痛最好时间: 多半于用药后2-5小时

(4) 持续止痛时间: 最长达10小时, 较消炎痛栓止痛时间为长。

(5) 止痛与用药次数: 用药次数多者较用药次数少者止痛疗效为好。

(6) 止痛效果观察统计表:

疼痛级别	例数	显效	有效	无效	有效率
轻度	5	4		1	80%
中度	10	9	1		100%
重度	5	4	1		100%
合计	20	17	2	1	95%

## 4. 副作用:

未发现对肝肾功能有害影响, 用药后个别患者有排便次数增多, 或急便现象。我们曾用的20例病人, 即刻排便者一例, 7例均于用药后一小时内排出, 12例均请患者自觉控制达二小时或二小时以上排便的。均无肛门刺激等现象。有1例腿无力现象, 有一位76岁前列腺癌骨转移病人用药后重度疼痛明显缓解, 在用药第三次后出现腿无力, 用药第五次后腿不能站立、但停药后即可恢复。

本发明的蚌类提取物的制备方法, 用实施例进一步作详细描述, 但本发明的范围不限于这些实施例。

## 实施例1

褶纹冠蚌3公斤, 取蚌肉, 用JM-85型胶体磨粉碎, 平均蚌肉颗粒为

10 搅拌下加乙酸至PH值3.85、加乙醇2000ml。搅拌均匀后静置8小时，  
取清液加NaOH至PH值13.00，加入乙醇至75%，搅拌后静置8小时，取沉  
淀物。再加入乙酸至PH值6.00，冷冻干燥，即得淡黄色提取物，出率为  
5 蚌重量的0.18%。

#### 实施例2

背角无齿蚌肉2公斤，制备方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率  
为蚌重量的0.16%。

10

#### 实施例3

三角帆蚌6公斤，制备方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌  
重量的0.08%。

15

#### 实施例4

褶皱冠蚌、背角无齿蚌共6公斤，制备方法同实施例1，得淡黄色提  
取物，出率为蚌重量的0.17%。

#### 实施例5

20

三角帆蚌4.0 公斤，制备方法除静置时间改为24小时，其余制备方  
法同实施例1，得浅棕色提取物，出率为蚌重量的0.08%。

#### 实施例6

25

褶皱冠蚌7 公斤，制备方法除静置时间改为立即进行取清液，其余  
制备方法同实施例1，得浅黄色提取物，出率为蚌重量的0.18%。

#### 实施例7

褶皱冠蚌、背角无齿蚌、三角帆蚌混合共9公斤， 制备方法同实施  
例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.21%。

30

#### 实施例8

三种蚌各3公斤，除酸改用2Mol盐酸外，其余方法同实施例1，得淡  
黄色提取物，出率为蚌重量的0.37%。

35

#### 实施例9

褶皱冠蚌、背角无齿蚌各3 公斤，除用柠檬酸调PH值外，其余制备方法同实施例1，得浅黄色提取物，出率为蚌重量的0.42%。

5

#### 实施例10

褶皱冠蚌3公斤，除加酸至PH2.15外，其余制备方法同实施例1，得浅黄色提取物，出率为蚌重量的0.20%。

10

#### 实施例11

背角无齿蚌3 公斤，除加酸后加的乙醇量为1800ml外，其余方法同实施例1，得浅黄色提取物，出率为蚌重量的0.36%。

#### 实施例12

15

褶皱冠蚌3公斤，除上述乙醇量为1500ml外，其余方法同实施例1，得黄色提取物，出率为蚌重量的0.24%。

#### 实施例13

20

褶皱冠蚌3公斤，除加碱后不加乙醇外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.14%。

#### 实施例14

25

褶皱冠蚌3公斤，除加碱改用2N的KOH外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.09%。

#### 实施例15

褶皱冠蚌3 公斤，除不加碱和碱处理步骤中的乙醇外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.22%。

30

#### 实施例16

褶皱冠蚌3 公斤，除用GA32型喷雾干燥机脱水干燥外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.21%。

#### 实施例17

35

褶皱冠蚌3公斤，除用乙醚脱水干燥外，其余方法同实施例1，得浅棕色提取物，出率为蚌重量的0.25%。

## 实施例18

5 皱纹冠蚌3公斤，除加的酸改用盐酸、柠檬酸及乙酸以各为1/3比例的混合酸外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.63%。

## 实施例19

10 皱纹冠蚌3公斤，除粉碎粒度平均5 $\mu$ 外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.81%。

## 实施例20

15 皱纹冠蚌3公斤，除粉碎粒度平均20 $\mu$ 外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.23%。

## 实施例21

皱纹冠蚌3公斤，除粉碎改用JL85—IB型绞肉机外其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.12%。

## 20 实施例22

皱纹冠蚌3公斤，除不加碱和碱处理步骤中的乙醇，并超滤、反渗透浓缩清液直接冷冻干燥外，其余方法同实施例1，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.11%。

## 25 实施例23

三角帆蚌4公斤，取蚌肉，JM—85型胶体磨粉碎，加去离子水为蚌重量的33%，搅拌，加盐酸为蚌重量的4%，88℃加热0.5小时，取清液，加NaOH至PH值7.50，静置取沉淀，加盐酸至PH值5.5，冷冻干燥，即得微黄色提取物，出率为蚌重量的0.15%。

30

## 实施例24

皱纹冠蚌7.5公斤，JM—85型胶体磨粉碎，加去离子水为蚌重量的98%，搅拌，加乙酸为蚌重量的12%，55℃加热4.5小时，取清液，加KOH至PH值13.50，静置取沉淀，加乙酸至PH值7.0，喷雾干燥，即得微棕色提取物，出率为蚌重量的0.65%。

35

权利要求书

- 5 1. 一种蚌类提取物, 从蚌类物质中提取, 常温常压下为固态, 微溶于水, 呈淡黄色、黄色、或浅棕色, 其紫外-可见吸收光谱在250nm-278nm之间有特征吸收。
- 10 2. 一种制备蚌类提取物的方法, 包括:  
粉碎蚌肉,  
用酸、醇处理该粉碎的蚌肉,  
分离该酸、醇处理物, 取清液,  
浓缩该清液, 得蚌类提取物, 或用碱处理该清液, 分离取得沉淀物,  
为蚌类提取物。
- 15 3. 权利要求2的方法, 进一步包括将该浓缩物或该沉淀物进行脱水干燥。
- 20 4. 权利要求2或3的方法, 其中酸、醇处理时, pH值为2.0-5.5。
5. 权利要求2或3的方法, 其中原料蚌肉较佳的是背角无齿蚌肉、褶纹冠蚌肉、三角帆蚌肉或它们的混合物。
- 25 6. 权利要求2或3的方法, 其中的酸是直链或支链 $C_2-C_8$ 的脂肪酸或盐酸。
7. 权利要求2或3的方法, 其中的酸较佳的是醋酸、柠檬酸、盐酸或它们的混合物。
- 30 8. 权利要求2或3的方法, 其中粉碎后蚌肉的平均粒度小于1mm。
9. 权利要求2或3的方法, 其中酸、醇处理步骤中的醇为乙醇。
- 35 10. 权利要求2或3的方法, 其中该用碱处理清液的步骤中, 所用的碱优选氢氧化钠或氢氧化钾。

## 实施例25

5 三角帆蚌4公斤、褶纹冠蚌、被角无齿蚌各3公斤，取蚌肉，JM—85型胶体磨粉碎，加去离子水为蚌重量的65%，搅拌，加盐酸、乙酸和柠檬酸混合酸为蚌重量的 8.5%，66℃ 加热两小时，取清液，加 NaOH至PH值10.5，静置取沉淀，用乙醚脱水干燥，即得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.28%。

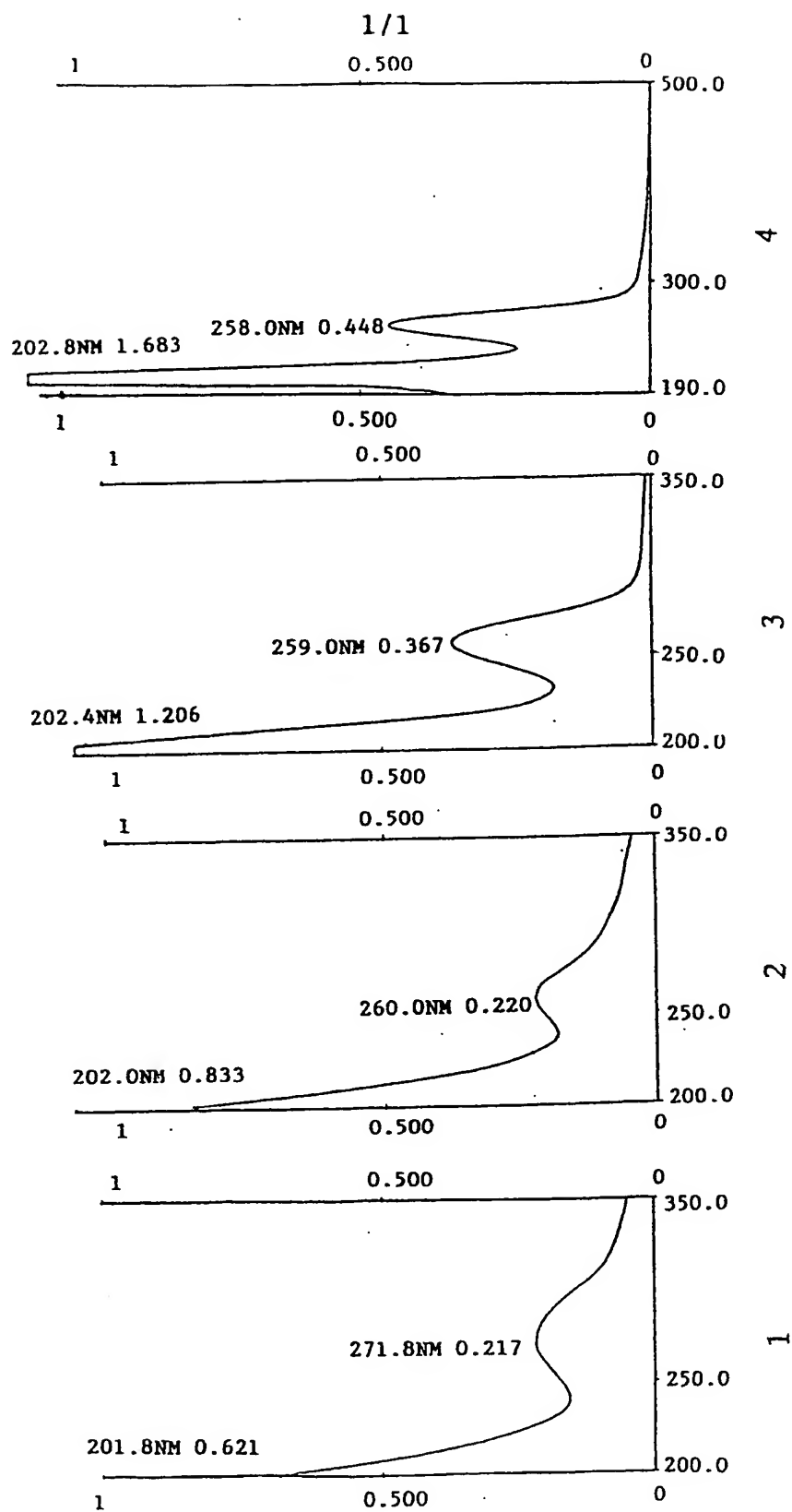
## 10 实施例26

褶纹冠蚌1.5公斤，制备方法同实施例1，该提取物还可以按照实施例1，重复提取四次，得淡黄色提取物，出率为蚌重量的0.06%。

- 21 -

11. 权利要求10的方法, 其中碱处理时, pH值为8-13。
- 5 12. 权利要求10的方法, 其中碱处理步骤中可加入乙醇。
13. 权利要求3的方法, 其中用碱处理清液后分离出的沉淀物, 在冷冻或喷雾干燥脱水前, 先用酸处理。
- 10 14. 一种制取蚌类提取物的方法, 包括:  
粉碎蚌肉,  
在酸、水存在下加热处理粉碎的蚌肉,  
分离加热处理后的物料, 取清液,  
浓缩该清液。
- 15 15. 权利要求14的方法, 其中还包括将浓缩物脱水干燥。
16. 权利要求14或15的方法, 其中加热处理的温度为48~88°C。
- 20 17. 一种蚌类提取物, 按权利要求2-13和14-16中任一项的方法制备。
18. 一种用于镇痛的药物组合物, 包括有效量的权利要求1-16中任一项的蚌类提取物和一种或多种可药用的载体和/或助剂。
- 25 19. 一种镇痛方法, 包括给病人服用有效量的权利要求1-16中任一项的蚌类提取物。
20. 应用权利要求1-16中任一项的蚌类提取物, 制备药物组合物, 用于镇痛和/或抑制肿瘤。
- 30 21. 一种镇痛方法, 包括在患处局部使用有效量的权利要求1-16中任一项的蚌类提取物。
22. 一种抑制肿瘤的方法, 包括给病人服用有效量的权利要求1-16中任
- 35 一项的蚌类提取物。

Fig.1





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00026

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>6</sup> A61K 35/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>6</sup> A61K 35/56; A23L 1/33, 1/333; C07K 3/02, 15/02, 15/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CPRS, CIPIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 5, 089, 273 (BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 18 February 1992 (18. 02. 92), Abstract	1-18
A	US, A, 4, 801, 453 (JAMES M. BROADBENT et al) 31 January 1989 (31. 01. 89), column 1	1, 17, 18
A	US, A, 4, 550, 020 (ULF S. E. ROTHMAN) 29 October 1985 (29. 10. 85), column 6-7	1-18
A	US, A, 4, 455, 298 (STUART J. MCFARLANE et al) 19 June 1984 (19. 06. 84), column 1-2	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents,  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claims (s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 08 June 1994 (08. 06. 94)

Date of mailing of the international search report  
 30 JUNE 1994 (30. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/  
 Chinese Patent Office, 6 Xitucheng Rd. Jimen Bridge,  
 Haidian District, 100088 Beijing, China  
 Facsimile No. (86-1)2019451

Authorized officer  
*Zhang Wei bo*  
 Telephone No. (86-1) 2093884

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN 94/00026

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3,471,300(HCA FOOD CORPORATION) 07 October 1969 (07.10.69), claim 1	2-16
A	US,A,3,041,178(SALTESEA PACKING COMPANY) 26 June 1962 (26.06.62), claim 1	2-16
A	US,A,2,824,006(BLUE CHANNEL CORPORATION) 18 February 1958 (18.02.58), claim 1	2-16
A	M. M. SIGEL et al, "Anticellular and Antitumor Activity of Extracts from Topical Marine Invertebrates", in Food-Drugs from Sea Proceedings (1969), Youngken, H. W., Jr., Ed., Marine Technology Society, Washington D. C. 1970, PP. 281-294	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00026

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. : 19, 21, 22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
they belong to therapy of disease
2. ☐ Claims Nos. :  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically;
3. ☐ Claims Nos. :  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. :

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information patent family members

International application No.  
PCT/CN 94/00026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US,A,5,089,273	18. 02. 92	US,A,5,256,663	26. 10. 93
US,A,4,801,453	31. 01. 89	AU,B2,568014 AU,A1,41764/85 AT,E,50691 DE,CO,3576277 EP,A1,179819 EP,B1,179819 GB,AO,8530438 GB,A1,2176701 GB,B2,2176701 JP,T2,61502463 NZ,A,211928 WO,A1,8505022	10. 12. 87 07. 11. 85 15. 03. 90 12. 04. 90 07. 05. 86 07. 03. 90 22. 01. 86 07. 01. 87 20. 04. 88 30. 10. 86 30. 08. 88 21. 11. 85
US,A,4,550,020	29. 10. 85	AU,A1,71522/81 AU,B2,546018 AT,E,8740 EP,A1,50636 EP,B1,50636 DK,A,5711/81 FI,A,814188 JP,T2,57500784 SE,A,8003256 SE,A,8003253 SE,B,431215 SE,A,431215 WO,A1,8103124	26. 11. 86 08. 08. 85 15. 08. 84 05. 05. 82 01. 08. 84 23. 12. 81 29. 12. 81 06. 05. 82 30. 10. 81 30. 10. 81 23. 01. 84 03. 05. 84 12. 11. 81
US,A,4,455,298	19. 06. 84	AU,A1,51107/79 AU,B2,536153 CA,A1,1134745 EP,A1,10061 EP,B1,10061 IE,B,48945 IL,AO,58301 IL,A1,58301 JP,A2,55/47223 WO,A,8000661 ZA,A,795039	03. 04. 80 19. 04. 84 02. 11. 82 16. 04. 80 13. 07. 83 26. 06. 85 30. 12. 79 30. 11. 82 17. 11. 80 17. 04. 80 24. 09. 80
US,A,3,471,300	07. 10. 69	None	
US,A,3,041,178	26. 06. 62	None	
US,A,2,824,006	18. 02. 58	None	

# 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN 94/00026

A. 主题的分类 IPC<sup>6</sup>A61K 35/56

按照国际专利分类表 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类体系和分类号)

IPC<sup>6</sup>A61K 35/56; A23L 1/33, 1/333; C07K 3/02, 15/02, 15/08

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献  
中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词) WPI, CPRS, CIPIS

## C. 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
A	US, A. 5, 089, 273 (Board of Trustees of the University of Illinois) 18, 二月, 1992 (18. 02. 92) 摘要	1~18
A	US, A. 4, 801, 453 (James M. Broadbent 等) 31, 一月, 1989 (31. 01. 89) 第1栏第8~62行	1, 17, 18
A	US, A. 4, 550, 020 (Ulf S. E. Rothman) 29, 十月, 1985 (29. 10. 85) 第6~7栏	1~18
A	US, A. 4, 455, 298 (Stuart J. McFarlane 等) 19, 六月, 1984 (19. 06. 84) 第1~2栏	1~18

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

### • 引用文件的专用类型:

- 'A' 明确表示了一般现有技术、不认为是特别相关的文件
- 'E' 在先文件, 但是在国际申请日的同一日或之后公布的
- 'L' 对优先权要求可能产生怀疑或者用来确定另一篇引用文件的公布日期或其它特殊理由而引用的文件 (如详细说明)
- 'O' 涉及口头公开、使用、展览或其它手段的文件
- 'P' 在国际申请日之前但迟于所要求的优先权日公布的文件

'T' 在国际申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

'X' 特别相关的文件; 当该文件被单独使用时, 要求保护的发明不能认为是新颖的或不能认为具有创造性

'Y' 特别相关的文件; 当该文件与其它一篇或多篇这类文件结合在一起, 这种结合对本领域技术人员是显而易见的, 要求保护的发明不能认为具有创造性

'Z' 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

08, 六月, 1994 (08. 06. 94)

国际检索报告邮寄日期

30. 6月. 1994 (30. 08. 94)

国际检索单位名称和通讯地址 中国专利局  
100088 中国北京市海淀区药门桥西土城路6号

传真号 (86-1) 2019451

受权官员 张伟波

电话号码 (86-1) 2093884

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN 94/00026

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
A	US, A, 3, 471, 300 (HCA食品公司) 07, 十月, 1969 (07. 10. 69) 权利要求1	2~16
A	US, A, 3, 041, 178 (Saltesea Packing 公司) 26, 六月, 1962 (26. 06. 62) 权利要求1	2~16
A	US, A, 2, 824, 006 (Blue Channel 公司) 18, 二月, 1958 (18. 02. 58) 权利要求1	2~16
A	M. M. Sigel 等, 'Anticellular and Antitumor Activity of Extracts from Tropical Marine Invertebrates', Food-Drugs from Sea Proceedings (1969), Youngken, H. W. , Jr., Ed., Marine Technology Society: Washington D. C., 1970, 第 281-294页	1~18

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 94/00026

## 第 I 栏 认为某些权利要求不能作为检索主题的意见 (接第 1 页第 1 项)

因下列原因按条约 17 (2) (a) 就某些权利要求而言不作出国际检索报告:

1. ☒ 权利要求编号: 19, 21, 22  
因为它们涉及到不要求本单位检索的主题, 即:  
  
它们属于疾病治疗方法的范畴
2. ☐ 权利要求编号:  
因为它们涉及到国际申请中一些部分, 而这些内容不符合规定的要求以致于不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3. ☐ 权利要求编号:  
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4 (a) 第 2 句和第 3 句要求撰写。

## 第 II 栏 缺乏发明单一性的意见 (接第 1 页第 2 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出值得要求附加费的劳动, 全部可作检索的权利要求都能够被检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分所要求的附加检索费, 本国际检索报告仅针对已缴费的那些权利要求。  
具体说明权利要求编号:
4. ☐ 申请人未按时缴纳所要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首先提到的发明; 涉及该发明的权利要求编号是:

关于异议的说明: ☐ 随附加检索费附有申请人的异议书。

☐ 随附加检索费的支付没有任何异议书。

国际检索报告  
同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN 94/00026

检索报告中所列专利	公开日	同族专利	公开日
US, A, 5, 089, 273	18. 02. 92	US, A, 5, 256, 663	26. 10. 93
US, A, 4, 801, 463	31. 01. 89	AU, B2, 568014	10. 12. 87
		AU, A1, 41764/86	07. 11. 86
		AT, E, 50691	15. 03. 90
		DE, CO, 3676277	12. 04. 90
		EP, A1, 179819	07. 05. 86
		EP, B1, 179819	07. 03. 90
		GB, AO, 8630438	22. 01. 86
		GB, A1, 2176701	07. 01. 87
		GB, B2, 2176701	20. 04. 88
		JP, T2, 61502463	30. 10. 88
		NZ, A, 211928	30. 08. 88
		WO, A1, 8505022	21. 11. 85
US, A, 4, 550, 020	29. 10. 86	AU, A1, 71522/81	26. 11. 86
		AU, B2, 546018	08. 08. 86
		AT, E, 8740	15. 08. 84
		EP, A1, 50636	05. 05. 82
		EP, B1, 50636	01. 08. 84
		DK, A, 5771/81	23. 12. 81
		FI, A, 814188	29. 12. 81
		JP, T2, 57500784	08. 05. 82
		SE, A, 8003256	30. 10. 81
		SE, A, 8003253	30. 10. 81
		SE, B, 431215	23. 01. 84
		SE, C, 431215	03. 05. 84
		WO, A1, 8103124	12. 11. 81
US, A, 4, 455, 298	19. 06. 84	AU, A1, 51107/79	03. 04. 80
		AU, B2, 536153	19. 04. 84
		CA, A1, 1134746	02. 11. 82
		EP, A1, 10061	16. 04. 80
		EP, B1, 10061	13. 07. 83
		IE, B, 48945	26. 06. 86
		IL, AO, 58301	30. 12. 79
		IL, A1, 58301	30. 11. 82
		JP, A2, 55/47223	17. 11. 80
		WO, A, 8000661	17. 04. 80
		ZA, A, 795039	24. 09. 80
US, A, 3, 471, 300	07. 10. 69	无	
US, A, 3, 041, 178	26. 06. 62	无	
US, A, 2, 824, 006	18. 02. 68	无	